

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. Carl Korth

Ergebnisse der klinischen Prüfung eines enteral
resorbierbaren Strophanthins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von Nikolaus Hermstein aus Erlangen

1968 № 344

Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Prof. Dr. C. Korth
Tag d. mündl. Prüfung: 12.11.1968

MEDIZINISCHE KLINIK

Sonderdruck

Schriftleitung: Prof. Dr. med. Herbert Begemann, Prof. Dr. med. Hans-Werner Koepe und Prof. Dr. med. Dr. phil. Herbert Lippert

Verlag: Urban & Schwarzenberg, München · Berlin · Wien

Anzeigenleitung: Münchener Werbegesellschaft Gedon & Reuss, München 23,
Bandstraße 1, Fernsprecher 396015

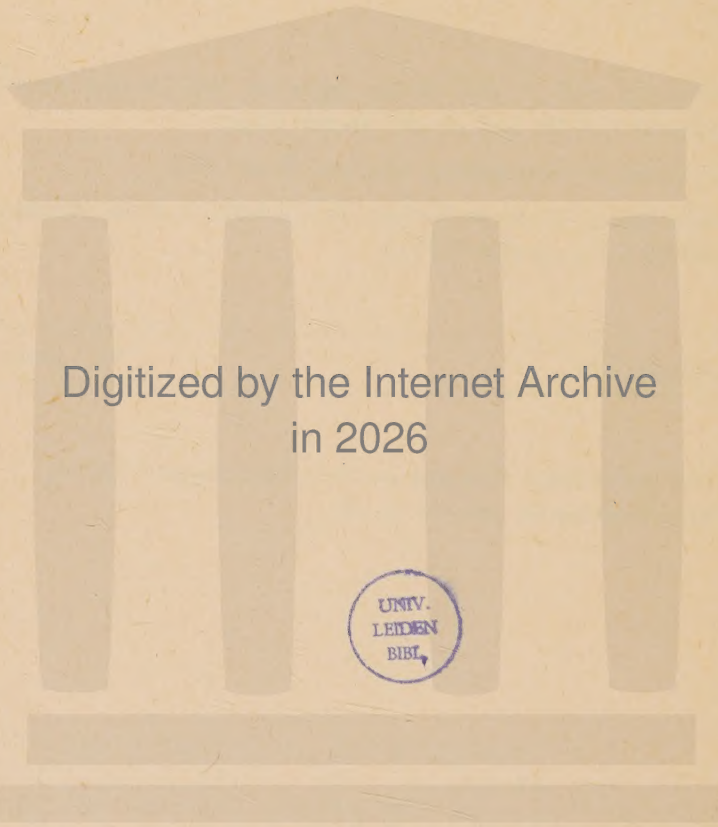
62. Jahrgang 1967

Nr. 1 (Seite 15-19)

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. Carl Korth

Ergebnisse der klinischen Prüfung eines enteral resorbierbaren Strophanthins

von W. Schwarzbach und N. Hermstein



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Lebenslauf

Ich, Nikolaus Hermstein, wurde am 14. März 1938 in Breslau geboren, als Sohn des Facharztes für Gynäkologie, damals Professor an der Universität in Breslau, Prof. Dr. med. Alfred Hermstein und meiner Mutter Ruth Grevé, verw. Hermstein, geb. Hellweg. Die Volksschule besuchte ich nach der Vertreibung in Möhrendorf/Mittelfranken. 1949 trat ich in das Realgymnasium in Radolfzell/Bodensee ein, wechselte in das Realgymnasium nach Konstanz und später in die Internatschule Salem/Baden über, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einem halbjährigen Industriepraktikum studierte ich im Wintersemester 1958/59 an der Bergakademie in Clausthal Hüttenwesen.

Im Sommersemester 1959 begann ich an der Universität in Frankfurt mit dem Studium der Medizin. Im Wintersemester 1962/63 setzte ich mein Studium in Erlangen fort und bestand im Sommersemester 1963 die ärztliche Vorprüfung.

Nikolaus Hermstein

Cymarin (k-Strophanthin- α , Alvonal MR[®]) wurde in dragierter Form bei 42 klinisch Herzgesunden und bei 58 Herzkranken angewendet. Die im Ekg zu findenden Veränderungen unter Cymarin per os entsprechen in qualitativer Hinsicht den Veränderungen, die unter k-Strophanthin nach intravenöser Verabfolgung gesehen werden. Für eine quantitative Aussage wurde die Verkürzung der relativen QT-Dauer als Maßstab benutzt. Danach liegt die Wirkungsintensität von Cymarin um etwa 20 % unter der von k-Strophanthin. Durch einen weiteren Vergleich zwischen k-Strophanthin intravenös und Cymarin per os (21 Probanden) errechneten wir eine Resorptionsquote mit einem mittleren Schwankungsbereich von 15–25 %. Cymarin führt bei klinisch Herzgesunden auch unter Normaldosierung zu einer geringen, jedoch statistisch gesicherten Verkürzung der relativen QT-Dauer. k-Strophanthin- α kann somit als geeigneter Ersatz für eine i.v. Strophanthintherapie angesehen werden, wenn die nicht unerhebliche individuelle Streubreite der Resorption beachtet wird.

Seit der Einführung des Strophanthins nimmt dieses Glykosid in der Herztherapie eine hervorragende Stellung ein. Seine große Bedeutung beruht auf dem raschen Wirkungseintritt bei Normaldosierung, auf der großen Abklingquote und auf der geringen Kumulationsneigung.

Es waren vornehmlich diese Qualitäten, die Strophanthin zum bevorzugten Herzglykosid zahlreicher Kliniker machten. Die bisherige Anwendung beschränkte sich nahezu ausschließlich auf die intravenöse Verabfolgung, denn die enterale Zufuhr ließ nur eine sehr geringe und im Einzelfall unterschiedliche Resorbierbarkeit erkennen. Insbesondere wurde in der Diskussion über die enterale Strophanthintherapie [1, 5, 8, 9, 11, 12, 18, 20, 21] das Fehlen der Glykosideinwirkung im Ekg als Beweis für die Unwirksamkeit von Strophanthinzuführungen per os angeführt [5, 8, 20]. Man suchte daher nach Wegen, um die enterale Resorption zu verbessern. Als aussichtsreich sollte sich die Feststellung von Greeff erweisen, daß k-Strophanthin- α , also die Cymarinfraktion des Strophanthins, denjenigen Anteil darstellt, der offenbar allein resorptionsfähig ist [7]. Cymarin ist ein aus dem Strophanthus-Kombé-Samen gewonnenes Herzglykosid. Es entsteht enzymatisch aus k-Strophanthosid durch Abspaltung von zwei Molekülen Glukose [10]. Im Jahre 1964 wurde uns ein Cymarinpräparat zur klinischen Prüfung übergeben (*Alvonol MR*®, Diwag). Es handelt sich um k-Strophanthin- α zu 0,5 mg in magensaftresistenter Dragierung. Experimentelle Untersuchungen an Katzen und Ratten hatten eine verhältnismäßig hohe Resorptionsquote von 27–33 % ergeben [7, 16].

Über klinische Prüfungsergebnisse von Cymarin wurde bisher noch wenig berichtet. Nusser u. Eberl [19] untersuchten Cymarin im Hinblick auf hämodynamische Auswirkungen bei Herzkranken mit vorwiegender Linksinsuffizienz. Sie fanden, daß das Präparat die Systolendauer verkürzt. Insgesamt erlaubten die gefundenen hämodynamischen Wirkungen den Schluß auf eine gleichartige Wirksamkeit von Cymarin und Strophanthin. Die Autoren stellten fest, daß einer intravenösen Strophanthindosis von 0,25 mg pro Tag eine Cymarindosis per os von 3,0 mg entsprach [19]. Geissberger führte eine Untersuchung von Cymarin im Rahmen einer Prüfung mehrerer Glykoside bei einem Patienten durch. Dieser Autor eruierte ebenfalls eine gleichartige Wirkung von Cymarin

und Strophanthin. Er ermittelte eine Resorption, bei gleichem intravenösem Effekt von Cymarin und Strophosid, von 15–25 % [6].

Methodik

Neben der Beurteilung der kardialen Wirksamkeit und eventueller Nebenwirkungen galt unser Hauptaugenmerk dem Grade der Resorbierbarkeit des Präparates. Der qualitative Nachweis der Herzwirkung stützte sich in erster Linie auf das Elektrokardiogramm. Als sicherstes und frühestes Zeichen einer Digitaliseinwirkung auf die Herzstromkurve gilt nach übereinstimmender Ansicht die *Verkürzung der relativen QT-Dauer*. Da es sich hierbei um eine meßtechnische Aussage handelt, wurde diese Distanz bzw. das Ausmaß ihrer Verkürzung unter einer Digitaliseinwirkung als Parameter für eine quantitative Aussage benutzt. Die Festlegung der relativen QT-Dauer erfolgte nach dem Diagramm von *Lepeschkin* [15]. So war es möglich, durch den Vergleich mehrerer Ekg von demselben Patienten unter verschiedenen Glykosiden, die Wirkungsintensität und die resorbierte Cymarinmenge bei peroraler Verabfolgung zu bestimmen. Dabei wurde vorausgesetzt, daß bei demselben Probanden eine Steigerung der Glykosiddosis zu einer stärkeren QT-Verkürzung führt (Abbildung 4). Eine weitere Bedingung war die Kenntnis der Wirkungsintensität von intravenös verabfolgtem Cymarin im Vergleich mit k-Strophanthin intravenös. Der Untersuchungsverlauf gliederte sich in drei Abschnitte. Im ersten Abschnitt wurde die QT-Dauer bei Digitalisfreiheit bestimmt. In einem zweiten Abschnitt haben wir die QT-Dauer nach einer 6–10tägigen oralen Verabfolgung von Cymarin gemessen. Schließlich wurde in einem dritten Abschnitt nach einem Intervall bis zu 10 Tagen und anschließender mehrtägiger intravenöser Verabfolgung von k-Strophanthin, eine erneute Bestimmung vorgenommen. Zugleich wurden die formalen Veränderungen und der Einfluß auf die Herzfrequenz in den Abschnitten zwei und drei beurteilt. Aus den gewonnenen Einzeldaten der Behandlungsabschnitte haben wir Mittelwerte gebildet. Die *resorbierte Cymarinmenge* muß sich dann aus der folgenden Beziehung ergeben:

$$x = \frac{c \cdot b}{a \cdot d}$$

wobei „a“ die relative QT-Verkürzung unter 0,25 mg k-Strophanthin i.v., „b“ die relative QT-Verkürzung unter 1,5 mg Cymarin per os, „c“ die intravenöse k-Strophanthindosis von 0,25 mg und „d“ einen Korrekturfaktor (0,83) bedeutet. Der Korrekturfaktor resultiert aus der Differenz der

Wirkungsintensität gleicher Dosen von Cymarin i.v. und k-Strophanthin i.v.

Beobachtungsgut

Nachdem Vorversuche in geringer Dosierung eine Beeinflussung des Herzstoffwechsels durch Cymarin wahrscheinlich gemacht hatten, wurde das Präparat in einer größeren Untersuchungsreihe geprüft. Insgesamt haben wir Cymarin bei 100 Probanden (Herzgesunde und Herzkranken) angewendet. 69 Patienten bekamen Cymarin in der ursprünglichen „konzentrierten“ Drageeform. Weitere 31 Versuchspersonen erhielten die neue „galenische“ Zubereitungsform. Der Nachweis der kardialen Wirksamkeit stützte sich vorwiegend auf die elektrokardiographische Darstellung der typischen Glykosidzeichen.

Cymarin bei Herzgesunden

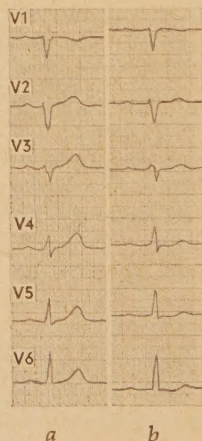
Das Präparat wurde zunächst 42 klinisch Herzgesunden gegeben. In einer Dosierung von 1,5 mg täglich fanden sich bei dem größeren Teil der Versuchspersonen geringe Veränderungen im Ekg. Dieser Digitaliseinfluß verstärkte sich nach Verdoppelung der Dosis auf 3,0 mg. Er bestand in einer Verkürzung der relativen QT-Dauer und in minimalen, formalen Abweichungen im Bereich der Kammerendschwankung (*Tabelle 1*). Von 41 klinisch Herzgesunden, die 1,5 mg Cymarin über einen längeren Zeitraum erhalten hatten, reagierten 26 mit einer Verkürzung der relativen QT-Dauer, die zwischen 3 und 12 % lag. Der Mittelwert dieser Verkürzungen betrug 4,3 %. Der Wert ließ sich statistisch sichern (*Tabelle 1*). Eine extreme Verkürzung von QT fand sich unter den Normalpersonen nur bei einer anscheinend gesunden Frau von 20 Jahren, bei der eine Abnahme der relativen QT-Dauer von 17 % gemessen wurde (*Abbildung 1*). Eine Verlängerung der PQ-Zeit konnte bei 16 Patienten beobachtet werden. Die Verlängerung betrug höchstens 0,02 sec. Formale Veränderungen von ST und T traten bei 11 Probanden auf. Die Herzfrequenz nahm durchschnittlich um 4,3 Schläge/min ab. Die mittlere Frequenzabnahme war statistisch nicht zu sichern. Die frühere Annahme, Strophanthin führe in therapeutischer Dosierung bei klinisch Herzgesunden nicht zu erkennbaren oder

meßbaren Ekg-Veränderungen, kann somit nicht aufrechterhalten werden [22].

Cymarin bei Herzkranken

Herzkranken zeigen im allgemeinen wesentlich stärkere elektrokardiographische Veränderungen unter einem Glykosid als Herzgesunde [3]. Sie eignen sich daher besser für das Studium digitalisbedingter Ekg-Veränderungen. Der *Herzkranke* zeichnet sich aber durch eine, gegenüber dem Gesunden, *um das Vielfache gesteigerte Glykosidempfindlichkeit* aus. Herzgesunde tolerieren außerordentlich hohe Dosen von Digitalisglykosiden. So weiß man z. B. von Suizidversuchen, daß einmalige Dosen von 20 mg Digitoxin nicht tödlich zu sein brauchen [2, 4]. Je mehr jedoch das Herz in seiner Leistungsfähigkeit herabgesetzt ist, um so größer ist auch seine Digitalisempfindlichkeit. Unter Umständen können bereits sogenannte Erhaltungsdosen das Bild einer relativen Überdosierung, also einer Intoxikation, auslösen. Dieses Verhalten erlaubt aber auch eine Aussage über die Resorption, wenn man ein bekanntes Glykosid mit einem noch unbekannten hinsichtlich seiner Wirkung auf das Herz untersuchen will. Ein Verfahren, das Geissberger [6] zur Bestimmung der Resorptionsquote von Cymarin herangezogen hat. Hingegen gestattet die Bestimmung der relativen QT-

Abbildung 1. Ekg einer 20jährigen Frau bei Digitalisfreiheit (a) und nach einer täglichen Cymarindosis von 3 mg (b). Unter dieser Dosierung verkürzte sich QT um 36 %. Es konnte auch eine ungewöhnliche Verlängerung der PQ-Zeit von 0,16 auf 0,22 sec festgestellt werden. Wahrscheinlich bestand bei dieser Patientin eine latente Vorschädigung des Herzens, die durch Cymarinbelastung aufgedeckt werden konnte.



	A	B	C	D	E	F
Cymarin (mg/d)	1,5	1,5	1,5	1,5	3,0	3,0
Zahl der Fälle	84	38	24	24	26	9
Mittlere Frequenzabnahme/min	10,5	4,3	10,6	20,2	15,3	27,9
P	< 0,0027	> 0,05	< 0,05	< 0,0027	< 0,0027	< 0,0027
Verkürzung der relativen QT-Dauer (Mittelwert, %)	5,9	4,3	5,2	9,6	9,7	13,2
P	< 0,0027	< 0,0027	< 0,01	< 0,0027	< 0,0027	< 0,0027
Häufigkeit der ST-T- Veränderungen (%)	46	26	55	52	56	67

Tabelle 1. Ekg-Veränderungen bei Herzgesunden und Herzkranken unter Cymarin. A: Kollektiv, B: Herzgesunde, C: Herz-
kranke ohne Insuffizienz, D: Herzkranken mit Insuffizienz, E: Versuchspersonen mit 3,0 mg Cymarin täglich, F: Herzinsuf-
fiziente mit 3,0 mg täglich.

Dauer bei einem statistischen Vergleich ebenfalls eine zuverlässige Aussage, ohne die Versuchspersonen wesentlich zu belasten. Wir haben deshalb diesem Verfahren den Vorzug gegeben.

Insgesamt wurde Cymarin in dieser Untersuchungsreihe bei 51 Herzkranken in einer täglichen Dosierung von 1,5 mg per os angewendet. Im Ekg fand sich nach der Verabfolgung des Präparats regelmäßig eine charakteristische Glykosideinwirkung wechselnden Ausmaßes; denn der Grad digitalisbedingter Ekg-Veränderungen wird weitgehend durch die individuelle Reaktionsweise bestimmt [3].

Im Einzelfall ist jedoch die Ausprägung dieser Veränderungen in hohem Maße dosisabhängig [22].

Eine *Frequenzsenkung* wurde bei insgesamt 80 % aller herzkranken Probanden gefunden. Die vagotrope Wirkung auf die Herzschlagfolge trat bei Herzkranken unter Cymarin deutlicher in Erscheinung als bei Herzgesunden. Das ist in erster Linie darauf zurückzuführen, daß Herzkranken, insbesondere Herzinsuffiziente, im allgemeinen eine höhere Frequenz aufweisen als Herzgesunde. In zweiter Linie darauf, daß die Empfindlichkeit gegenüber dem Glykosid bei Herzkranken größer ist als bei Gesunden. Die Frequenzsenkung trat um so deutlicher in Erscheinung, je mehr das Herz geschädigt und je höher die gewählte Dosis war. Die statistische Sicherung der Frequenzsenkung gelang jedoch erst bei der Gruppe der Herzinsuffizienten (Tabelle 1 und *Abbildung 2*).

Kranke mit absoluter Arrhythmie, die zur Tachykardie neigen, zeigen unter Cymarin, auch bei höherer Dosierung, einen weniger deutlichen frequenzsenkenden Effekt als dies beispielsweise unter Digitoxin zu beobachten ist. Dieser Befund ist auch vom k-Strophanthin bekannt.

Die *Verlängerung der Überleitungszeit* unter Cymarin war bei Herzkranken deutlicher und ausgeprägter als bei Herzgesunden. Jedoch ließen sich die PQ-Verlängerungen nicht statistisch auswerten, weil infolge des meistens bestehenden Vorhofflimmerns die Anzahl der Beobachtungen zu klein war.

Veränderungen im Bereich der Kammerendschwankung und der ST-Strecke unter Cymarin entsprechen den Ver-

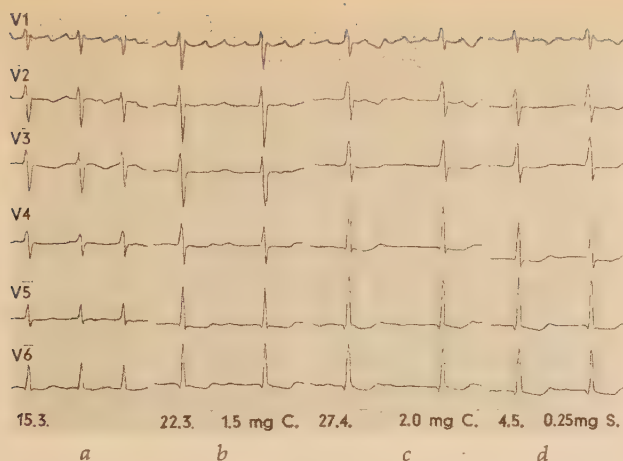


Abbildung 2. Elektrokardiogramme einer 57jährigen Frau mit Herzinsuffizienz. Bei Digitalisfreiheit beträgt die mittlere Kammerfrequenz 130/min (a). Eine Woche später ist unter 1,5 mg Cymarin die Frequenz auf etwa 85/min gesunken (b). Nach einer geringen Dosiserhöhung auf 2 mg liegt die Frequenz noch etwas niedriger (c). Ekg unter 0,25 mg Strophanthin (d).

formungen, wie sie ganz gewöhnlich unter einem Glykoseideinfluß zu finden sind. Eine Beurteilung der Repolarisationsphase wurde bei 48 Herzkranken durchgeführt. Etwas mehr als die Hälfte dieser Patienten zeigte charakteristische Veränderungen (*Abflachung bis präterminale Negativierung der T-Zacke mit Übergang in eine kleine positive Endschwankung und ST-Senkung oder Muldenform von ST-T*). Unter der von uns als Normaldosis angesehenen täglichen Zuführung von 1,5 mg Cymarin traten diese Veränderungen bei Herzinsuffizienten häufiger und deutlicher in Erscheinung als bei herzkranken Probanden, bei denen keine Zeichen einer Herzinsuffizienz gefunden werden konnten (Tabelle 1).

Überdosierungserscheinungen von seiten des Herzens unter Cymarin konnten bei 8 Herzkranken festgestellt werden. Sie unterschieden sich nicht von den Intoxikationsbildern, wie sie allgemein unter Digitalisglykosiden gefunden werden (Abbildung 5).

Relative QT-Dauer

Die Häufigkeit der Verkürzungen der relativen QT-Dauer war unter den Herzkranken größer als unter den Herzgesunden. Sie wurde unter Cymarinbehandlung bei 74 % aller Herzkranken gefunden. Auch das Ausmaß der Verkürzung war größer als unter den Herzgesunden. Es zeigte sich, daß bei der Gruppe der Herzinsuffizienten die Verkürzung unter derselben Dosis, nämlich 1,5 mg pro Tag, mit 9,6 % wiederum größer war als bei der Gruppe, die noch keine Insuffizienzzeichen hatte (5,2 %). Es ergibt sich somit die Tendenz zur zunehmenden Verkürzung von QT in Abhängigkeit von dem Grad der Herzerkrankung unter gleichbleibenden Glykosiddosen (Tabelle 1). Die Betrachtung der Abbildung 3 läßt erkennen, daß bei 21 Patienten, die über einen längeren Zeitraum zuerst täglich 1,5 mg und später die doppelte Dosis Cymarin erhielten, unter der höheren Glykosiddosis eine wesentlich stärkere QT-Verkürzung zu beobachten war. Eine Ausnahme wurde nur bei 2 Kranken gefunden. Die

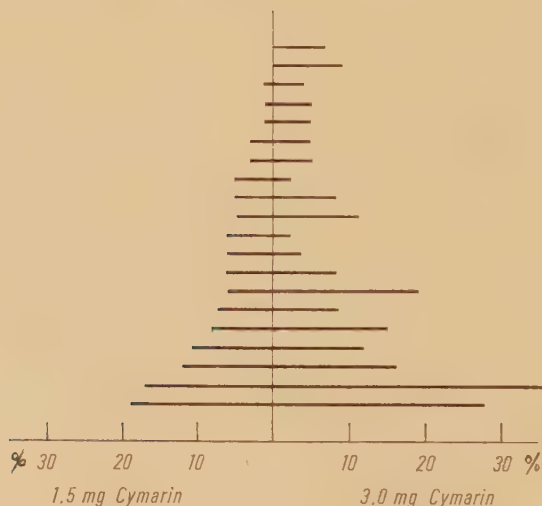


Abbildung 3. Gegenüberstellung der relativen QT-Verkürzung unter 1,5 und 3 mg Cymarin. Auswertung von 21 Beobachtungen. Die Werte wurden auf der Ordinate nach links und rechts in Prozent aufgetragen. Die Durchschnittswerte sind für 1,5 mg 5,4 %, für 3 mg 10,1 %.

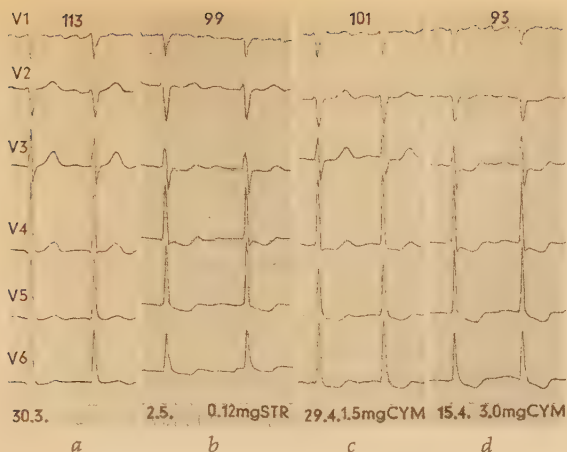


Abbildung 4. Ekg einer 80jährigen Frau mit Herzinsuffizienz infolge degenerativer Herzerkrankung. Relative QT-Dauer bei Digitalisfreiheit 113 % (a), unter 1,5 mg Cymarin 101 % (c), unter 3 mg Cymarin 93 % (d). Zum Vergleich wurde ein Ekg unter 0,125 mg Strophanthin hinzugefügt (b).

Nachprüfung ergab, daß beide Probanden unter der erhöhten Dosis mit einer Diarrhoe reagiert hatten. Unter diesen Umständen war infolge der beschleunigten Darm-passage mit einer verminderten Resorption zu rechnen. Das ist zweifellos die Ursache für dieses paradoxe Verhalten.

Die Durchschnittswerte betrugen für die relative QT-Verkürzung unter 1,5 mg Cymarin 5,4 % und unter 3,0 mg Cymarin täglich 10,1 %. Obwohl eine lineare Beziehung zwischen relativer QT-Dauer und Digitalisdosis weder bekannt noch zu erwarten ist, spricht dieses Untersuchungsergebnis in begrenztem Rahmen für eine solche oder ähnliche Relation unter therapeutischen Dosierungen. Es läßt sich ferner die Aussage machen, daß im allgemeinen eine höhere Cymarindosis auch eine stärkere kardiale Wirksamkeit aufweisen muß (Abbildungen 3 und 4).

Von den Kranken, die an einer Herzinsuffizienz litten oder solchen, die eine gehabt hatten, bekamen 32 Cymarin. Zum Teil wurde es bis zu 2 Jahre angewendet. k-Stro-

phanthin eignet sich gerade für diesen Patientenkreis, besonders dann, wenn eine langsame Herzfrequenz besteht. Eine Bradykardie bei einer Herzinsuffizienz ist meistens das Zeichen einer schweren kardialen Stoffwechselstörung. Üblicherweise geht sie mit einer hochgradigen Digitalisempfindlichkeit parallel. Bei diesen Kranken ist Cymarin wegen seiner leichten Handhabung zur Dauertherapie besonders geeignet (*Abbildung 5*).

Resorptionsquote

Die Untersuchung war zunächst unter der Annahme der Wirkungsgleichheit von äquivalenten Gewichtsmengen intravenös zugeführten k-Strophanthins und enteral resorbierten Cymarins durchgeführt worden. Erst nach einem Hinweis von Greeff (Pharmakologisches Institut der Universität Düsseldorf) über durchaus mögliche Differenzen, haben wir bei 10 Herzkranken die quantitativen Ekg-Veränderungen unter der Einwirkung von 0,25 mg k-Strophanthin intravenös mit der Einwirkung von 0,3 mg Cymarin intravenös verglichen. Es ergab sich dabei eine mittlere Verkürzung der relativen QT-Dauer, die unter Cymarin ungefähr 6 Prozent und unter k-Strophanthin rund 7 Prozent betrug. Statistisch ließ sich zwischen den Reihen kein signifikanter Unterschied errechnen. Obwohl dieses Kollektiv recht klein ist, glauben wir doch daraus schließen zu müssen, daß die Wirkungsintensität von Cymarin um ungefähr zwanzig Prozent unter der von k-Strophanthin, bei intravenöser Zufuhr gleicher Dosen, liegt.

Um nun Näherungswerte für die Resorptionsquote von Cymarin bei oraler Verabfolgung zu bekommen, wurde ein weiterer Vergleich zwischen der Glykosideinwirkung auf die QT-Dauer im Ekg unter parenteral zugeführtem k-Strophanthin und, nach einem größeren Intervall, unter per os verabreichtem Cymarin durchgeführt. Verglichen wurde der Grad der relativen QT-Verkürzung unter 0,25 mg k-Strophanthin mit dem von 1,5 mg Cymarin. Zu der Untersuchung wurden 27 Herzkranke herangezogen. Davon eigneten sich 21 Kranke für eine Auswertung. Unter der willkürlich gewählten Dosis von 1,5 mg Cymarin täglich war die Verkürzung der relativen QT-Dauer

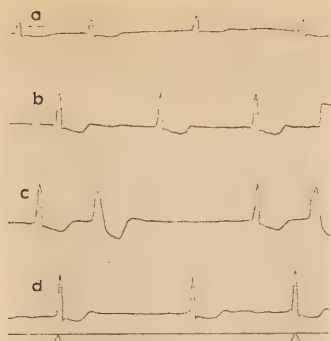


Abbildung 5. Ableitung V_6 einer 52jährigen Frau mit schwerer Herzinsuffizienz bei Mitralklappen- mit funktioneller Trikuspidalinsuffizienz. Die Kranke bekam von Anfang an wegen Glykosidempfindlichkeit nur Cymarin. Unter einer täglichen Dosis von 1,5 mg verminderte sich das Körpergewicht unter zusätzlicher Saluretikabehandlung innerhalb von 12 Tagen um 20 kg. Das Ekg zeigte zu diesem Zeitpunkt eine ausgeprägte Digitaliseinwirkung auf ST und T. QT ist verkürzt (b). Die Erhöhung der Kammeraktionspotentiale nach Beseitigung der Wasserretention tritt deutlich in Erscheinung (c). Gegen Ende der Ausschwemmungsphase trat eine Digitalisüberempfindlichkeit auf, die sich in einem Bigeminus und einer verstärkten Muldenform von ST, T zeigte (c). Nach Reduzierung der Dosis auf 1 mg verschwand diese Extrasystolie wieder (d).

geringer als unter 0,25 mg k-Strophanthin (Abbildung 6). Unter Zugrundelegung einer um zwanzig Prozent geringeren Wirkung von Cymarin gegenüber k-Strophanthin fanden wir einen Variationsbereich der Resorption zwischen null und vierzig Prozent. Daraus läßt sich jedoch nicht schließen, das Präparat würde gelegentlich überhaupt nicht resorbiert, denn wir können nicht in jedem Fall mit Bestimmtheit sagen, die Droge sei stets in der verordneten Dosis eingenommen worden. Diese Frage bleibt stets offen, wenn die unmittelbare Einnahme nicht beobachtet wurde.

Hingegen besteht kein Zweifel daran, daß in der überwiegenden Anzahl der Beobachtungen relativ hohe Resorptionsanteile erreicht wurden. Der obere Extremwert von 40 % wurde nur einmal gesehen. Bei allen übrigen Patienten wurden im Höchstfall 28 % erreicht. Der Mittelwert aller Ergebnisse lag bei 18 %. Von größerer Be-

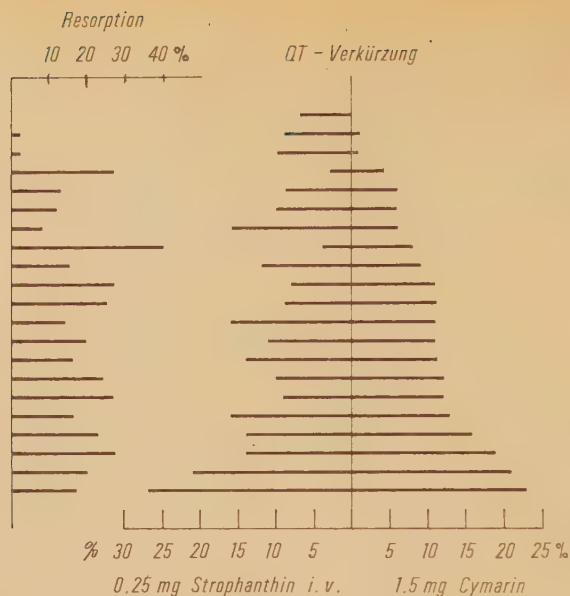


Abbildung 6. Gegenüberstellung der Verkürzung der relativen QT-Dauer unter 0,25 mg Strophanthin i.v. und unter 1,5 mg Cymarin bei 21 Herzkranken. Links die errechneten Resorptionsquoten.

deutung ist der mittlere Schwankungsbereich, den wir mit 15–25 % errechneten. Demnach entsprechen 0,25 mg *k*-Strophanthin i.v. in ihrer Wirkungsintensität etwa 1,2 bis 2,0 mg Cymarin *per os*. Dieser Mittelbereich der Resorptionsquote stimmt mit dem von Geissberger gefundenen sehr gut überein [6].

Unsere Untersuchungsergebnisse unterscheiden sich von den Ergebnissen, die bei tierexperimentellen Untersuchungen gewonnen wurden. Es ist jedoch zu bedenken, daß die Wirkungsquote speziesabhängig ist [24]. Ferner lassen sich die Ergebnisse von Tierversuchen nur mit Vorbehalt auf den herzinsuffizienten Menschen übertragen [16]. Unsere Untersuchungsergebnisse besagen aber auch, daß Cymarin bei verschiedenen Individuen ungleichmäßig resorbiert wird. Sogar bei denselben Probanden können sich wechselnde Verhältnisse finden. Damit

bleibt bei der Anwendung von Cymarin als Ersatz für eine intravenöse Strophanthintherapie eine gewisse therapeutische Unsicherheit bestehen. Diese Unsicherheit wird jedoch andererseits durch die leichte Steuerbarkeit des Präparates zum Teil wieder ausgeglichen.

Die *Nebenwirkungen*, die nicht Ausdruck einer relativen Überdosierung waren, erstreckten sich *ausschließlich auf Symptome des Magen-Darm-Kanals*. Die Erscheinungen manifestierten sich in einer Neigung zu Übelkeit, Erbrechen und vor allem zu vermehrtem Stuhlgang und zu profusen Durchfällen. Diese Nebenwirkungen traten unter der „konzentrierten“ Drageeform bei 32 % von 61 Herzgesunden und Herzkranken unter einer Dosis von 1,5 mg täglich auf. Nach Steigerung der Dosis auf 3,0 mg erhöhte sich diese Nebenwirkungsquote auf 50 %. Jetzt liegt eine galenische Zubereitungsform von Cymarin vor. Bisher bekamen 31 Probanden das neue Präparat. Die protrahierte Wirkstoffabgabe führte zu einer Abnahme der Häufigkeit und der Intensität der Nebenwirkungen. Übelkeit oder Erbrechen wurden nicht mehr beobachtet. Unter unserer mittleren Erhaltungsdosis von 1,5 mg Cymarin täglich reagierten nur 5 Patienten mit dyspeptischen Erscheinungen. Diese zeigten sich zu Beginn der Therapie in einer Neigung zu vermehrtem Stuhlgang. Nur eine Patientin bekam eine Diarrhoe. Absetzen des Präparates war nicht mehr erforderlich.

Herzgesunde jüngere Probanden hatten seltener Nebenwirkungen als ältere Patienten. Die *Anfangsdosis* sollte nach unseren Erfahrungen 1,5 mg nicht überschreiten. Es ist zweckmäßig, die Dragees nach dem Essen zu verabreichen. Eine solche Vorschrift hatte aber bei unseren Patienten nicht bestanden. Bei 12 Kranken, die Cymarin bekamen, wurden fraktionierte Magenausheberungen ausgeführt, und zwar sowohl bei solchen mit Nebenwirkungen intestinaler Natur als auch bei solchen, die keine Nebenwirkungen zeigten. Die Annahme, daß eine Anazidität oder eine Achylie die intestinale Glykosidempfindlichkeit steigern würde, konnte nicht bestätigt werden.

Alle Patienten, die mit der neueren galenischen Zubereitungsform zu den beschriebenen unerheblichen Nebenwirkungen neigten, gaben auf Befragen an, leicht Durchfall zu bekommen.

Literatur

1. Aschenbrenner, R., K. Foth: Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), 1057.
2. Bickel, G., H. Plattner, H. Edelstein: Arch. Mal. Coeur 44 (1951), 61.
3. Edens, E.: Die Digitalisbehandlung, Berlin 1948.
4. Froment, R., A. Gonin, J. Viallier: Arch. Mal. Coeur 32 (1939), 372.
5. Gebhardt, W., H. Reindell, J. Heining, Chr. Büchner, D. Danner, F. Moser, F. Wöhler, G. Hoffmann, G. Winkelmann: Med. Klin. 60 (1965), 964.
6. Geissberger, W.: Schweiz. med. Wschr. 91 (1961), 241.
7. Greeff, K.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 311 (1958).
8. Heilmeyer, L.: Münch. med. Wschr. 94 (1952), 207.
9. Hoffmann, G.: Münch. med. Wschr. 94 (1952), 1083.
10. Jacobs, W. A., A. Hoffmann: J. biol. Chem. 67 (1926), 609.
11. Kern, B.: Dtsch. med. Wschr. 74 (1949), 1017.
12. Kroetz, Chr.: Münch. med. Wschr. 88 (1941), 1205.
13. Kurbjuweit, H. G.: Arzneimittel-Forsch. 14 (1964), 716.
14. Lenégre, J., Chr. Bock: Arch. Mal. Coeur 35 (1942), 80.
15. Lepeschkin, E.: Das Elektrokardiogramm, Leipzig 1957.
16. Lingner, K. et al.: Arzneimittel-Forsch. 13 (1963), 142.
17. Löffler, E.: Statistik u. Wahrscheinlichkeitsrechnung 3 (1960).
18. Neufang, J.: Med. Klin. 49 (1954), 1383.
19. Nusser, E., R. Eberl: Med. Klin. 59 (1964), 2072.
20. Reindell, H., R. Weyland, R. Bilger, H. Klepzig: Münch. med. Wschr. 94 (1952), 209.
21. Riederer, J.: Med. Wschr. 15 (1961), 309.
22. Schwarzbach, W.: Internist. prax. 3 (1963), 359.
23. Schwarzbach, W.: Internist. prax. 4 (1964), 365.
24. Schwiegl, H., H. Jahrmärker: Handb. d. inn. Med., Bd. 9, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.

